



鎮痛・抗炎症作用を有するTetrahydrothieno〔2,3-Cpyridne〕化合物の薬理学的研究

著者	丸山 裕
号	40
発行年	1970
URL	http://hdl.handle.net/10097/15626

氏 名 (本 籍) まる やま ぶたか
丸 山 裕

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 4 0 号

学位授与年月日 昭 和 4 5 年 7 月 7 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 鎮痛・抗炎症作用を有する Tetrahydroth
ieno[2,3-C]pyridine 化合物の薬理学
的研究

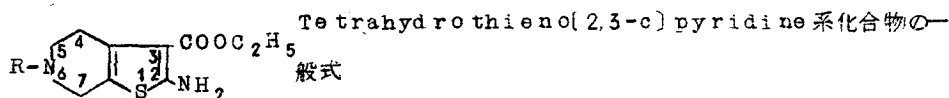
(主 査)

論 文 審 査 委 員 教授 小 澤 光 教授 岡 野 定 輔



教授 内 山 充

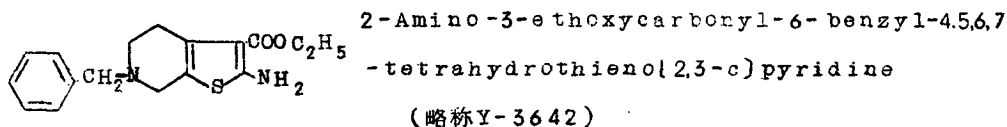
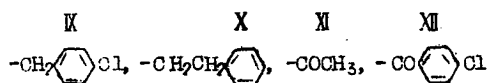
論文内容要旨

本研究は 2-amino-3-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine の 6 位置換体 12 種をスクリーニング試験して, aminopyrine より強い炎症性疼痛緩解作用および phenylbutazone, acetylsalicylic acid より強い抗 carrageenin 浮腫作用をもつ新化合物 2-amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine (以下 Y-3642 と略) を選出し、その塩酸塩 (以下 Y-3642HCl と略) を中心に鎮痛および抗炎症作用について薬理学的証明を試みたものである。



Compd., I II III IV V VI VII VIII

R : -H, -CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₇CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C≡CH, , -CH₂-.



1. Tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine 系化合物の Screening Test

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine の 6 位置換体 12 種について抗 carrageenin 浮腫および鎮痛作用を検討した。H₁ methyl (II), n-butyl (III), n-octyl (IV), allyl (V), propargyl (VI), benzyl (VII), phenethyl (X), および acetyl (XI) の各置換体はラットの足浮腫に対して acetylsalicylic acid, aminopyrine より強い抑制作用を示し, cyclohexyl (VIII) および p-chlorobenzyl (IX) は acetylsalicylic acid, aminopyrine とほぼ同程度の抑制作用を示したが, p-chlorobenzoyl (XII) はまったく抑制作用を示さなかった。また, I, II, V および VI は 250mg/Kg P.O. により死亡例が認められ, 毒性が強かった。

そこで毒性および効果の両面から III, N, VI, VII (Base), VII (HCl), K, X および XI を選
び、ラットを用いた圧刺激法(Randall-Selitto法)に対する鎮痛作用を検討した。

VII (Base), VII (HCl) および XI は最も強く、III, VI および X も aminopyrine より強くそ
して N および K は acetylsalicylic acid より強かつた。この実験法における問題点と
して鎮痛作用が抗浮腫作用による二次的な作用として発現することである。

そこで鎮痛作用と抗浮腫作用との分際の指標として(抗浮腫作用 ED₅₀)/(鎮痛作用 IT₅₀)の
比で比較すると VII, VII (Base) および VII (HCl) に 2.0 以上の効力比が認められ、Gilfoil
ら(1963)および Winter(1965)らも指摘している様に、この鎮痛作用は抗浮腫作用のみに
よらないものと推察された。またマウスの benzoquinone 法に対しても VII (Base) および
VII (HCl) は鎮痛作用を示し、マウスおよびラットの毒性も最も弱かつた。従つて毒性および効果
の両面から VII が鎮痛・抗炎症作用を有する最も有望な化合物であることを認めた。

2. 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno [2,3-c]pyridine hydrochloride(Y-3642·HCl)の薬理作用

1) 鎮痛作用

Y-3642·HCl の鎮痛作用は、benzoquinone 法および圧刺激法(Green法)に対して
aminopyrine と同程度であつたが、電気刺激法に対しては aminopyrine の 1/2 であつ
た。また熱板法に対しては aminopyrine と同様に弱い作用を示すに過ぎなかつた。一方 mor
phine はいずれにも強い鎮痛作用を示したが、acetylsalicylic acid, phenyl
butazone は benzoquinone 法のみ鎮痛作用を示した。一般に抗炎症薬の鎮痛作用は炎
症薬の痛覚受容体からの impulse の発生を抑制することによると考えられ、抗炎症薬が inf
lammatory pain といわれる benzoquinone 法のみ有効であることを説明し得る。
しかし Y-3642·HCl は benzoquinone 法のみならず、圧刺激法(Green法)に対しても
有効であること、および前述の Randall-Selitto 法に対して非炎症足の圧痛閾値をも上昇
させる性質から acetylsalicylic acid と作用機序を異にし、aminopyrine に類似
するものと考えられた。また血管透過性の抑制作用をも有することから Whittle(1964)の
いう非麻薬性鎮痛薬の範ちゅうに属するものと考えられ、本剤の反復投与によつても morphine
にみられるような tolerance の上昇は認められなかつた。

2) 抗炎症作用

抗浮腫作用に対する作用

Y-3642・HClの抗浮腫作用が、dextran, formalin, serotonin, および bradykinin 浮腫に対して50, 100, 250mg/Kgp.o.の用量でY-3642とほぼ同程度に、かつ非特異的に認められたことはきわめて興味深い現象で、acetylsalicylic acidに類似のものであり、phenylbutazoneと明らかに異なっていた。

ラットの足浮腫に対してdiphenhydramine, cyproheptadineなどの抗アレルギー薬およびmorphine, imipramine, amphetamineおよびchlorpromazineなどの中樞神経系に作用する薬物はdextran, bradykininあるいはserotonin浮腫を選択的に抑制することが認められ、chemical mediatorsに対する拮抗作用との平行性が推察された。しかしchlorpromazineは体温低下などに基づく二次的な反応として抗浮腫作用を示すとの報告もあり、中樞抑制作用の影響も考慮せねばならない。

そこでY-3642・HClの抗ヒスタミン作用をモルモット摘出腸管標本において検討したところdiphenhydramineのような競合的拮抗作用は認められず、papaverineと類似の非競合的拮抗作用を示した。然しpapaverineはすべてに無効であつた。

その事実からY-3642・HClの抗浮腫作用は抗ヒスタミン作用および後述の如く中樞抑制作用に基づくものでなく、また副腎摘除動物においても抗carrageenin浮腫作用の減弱が認められなかつたことから、それ自身の直接作用によるものと考えられる。

血管透過性に対する作用

Y-3642・HClはacetylsalicylic acidと類似した血管透過性の抑制作用を示し、その効力はラットのホルマリン腹膜炎法でoxyphenbutazone; 肉芽腫嚢内に貯留した浸出液量に対してphenylbutazoneと同程度であつたが、マウスのWhittle法ではphenylbutazone, acetylsalicylic acidより弱かつた。

肉芽腫形成に対する作用

Y-3642・HClはCottonpellet法, granuloma pouch法のいずれでも抗肉芽腫作用を示さなかつた。しかしphenylbutazone, hydrocortisoneはいずれにも抗肉芽腫作用を示した。またラットの皮膚再生能に対して、Y-3642・HClは治癒過程を遅延させなかつたが、hydrocortisoneは明らかに遅延させた。

紫外線紅斑に対する作用

Y-3642・HClは500mg/Kgp.o.で5/8の有効率を示したが、acetylsalicylic acidよりも弱かつた。phenylbutazoneは10mg/Kgp.o.で4/8の有効率を示し、き

わめて強かつた。またhydrocortisoneは250mg/Kg p. o. で1/4と弱かつた。

3) 解熱作用

発熱物質としてTTGによる発熱ウサギに対してY-3642・HClはaminopyrineと同程度かそれより強い解熱作用を示し、その用量でも正常体温に影響を与えなかつた。(TTG: lipopolysaccharide prepared from pseudomonas fluorescens)

3. 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine hydrochloride(Y-3642・HCl)の中樞神経系に対する作用

Y-3642・HClはマウスの自発運動、電撃痙攣に対する抑制作用はchlorpromazineに比しきわめて弱かつた。またthiopental睡眠延長作用も認められなかつた。身体依存性及ばす影響をラットの体重減少、摂食量および飲水量を指標にmorphineと比較検討した。その結果、反復投与後、投与の中断あるいは麻薬拮抗薬levallorphanの代替投与によつてY-3642・HCl群はいずれの指標にもほとんど影響なく、身体依存性の発現は認められなかつた。morphineは明らかに認められた。

4. 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine hydrochloride(Y-3642・HCl)の循環系に対する作用

Y-3642・HClは麻醉犬において10mg/Kg i.v. で軽度な一過性の血圧下降、呼吸頻度のわずかな増加および心拍数の著明な増加が認められたが、それ以上の用量でも心電図上に明らかな障害は認められなかつた。またウサギ血圧反応に対して5~10mg/Kg i.v. でも交感神経の遮断作用および神経節遮断作用は認められなかつた。またモルモット摘出気管筋におけるacetylcholineれん縮を緩解させるが、交感神経の遮断薬propranolol前処置によつてもその緩解作用は抑制されなかつた。

総 括

1) 2-amino-3-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridineの6位置換体12種の薬理作用をscreening testした結果、効果および毒性の両面からbenzyl(VIII)置換体が鎮痛・抗炎症作用を有する最も有望な化合物であることを認めた。

2) 2-amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine hydrochloride(Y-3642・HCl)の鎮痛作用はbenzo-

quinone 法, 圧刺激法 (Green 法) で aminopyrine と同程度であり, 作用態度も aminopyrine に類似した。抗浮腫作用は acetylsalicylic acid に類似し, その効力は acetylsalicylic acid より強かつた。そしてその作用は抗ヒスタミン作用, 中枢抑制作用によらず, また副腎系を介しない。血管透過性の抑制作用は認められるが, 抗肉芽腫作用, 創傷治癒遅延作用は認められなかつた。また解熱作用は aminopyrine と同程度かそれより強く, 正常体温には影響を与えなかつた。

3) Y-3642・HCl の自発運動, 電撃癡れんおよび thiopental 睡眠等の中樞神経系に対する抑制作用はきわめて弱かつた。反復投与後, 投与の中断または levallorphan 代替投与により体重等にはほとんど変化なく, 身体依存性の発現は認められなかつた。

4) 麻醉犬において Y-3642・HCl 10mg/Kg i.v. で軽度な一過性の血圧下降と心拍数の著明な増加が認められたが, それ以上の用量でも心電図上に明らかな障害は認められなかつた。ウサギの血圧反応に対して交感神経の遮断作用および神経節遮断作用は認められなかつた。またモルモット気管筋において β 作用は認められない。

以上より本化合物は aminopyrine 様の鎮痛作用と acetylsalicylic acid 様の抗炎症作用を有し, 鎮痛・抗炎症薬として有用であることを実証した。

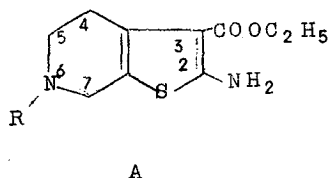
審査結果の要旨






本研究は抗炎症性鎮痛作用を有する化合物を開発する目的でtetrahydrothienopyridine骨格を有する化合物12種より、スクリーニングして強力な作用を有する化合物を得て、本化合物についてさらに詳しく種々の角度から薬理作用を解明したものである。

その内容はつぎの4編から成っている。

1. Tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine系化合物の鎮痛・抗炎症作用の screening test

基本骨格Aの6位に種々の置換基を有する化合物12種についてスクリーニング試験を行なった。

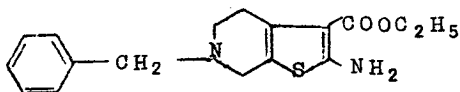


R: -H (I), -CH₃ (II), -(CH₂)₃CH₃ (III), -(CH₂)₇CH₃ (IV), -CH₂CH=CH₂ (V), -CH₂C≡CH (VI), - (VII), -CH₂- (VIII), -CH₂--Cl (IX), -CH₂CH₂- (X), -COCH₃ (XI), -CO--Cl (XII)

試験方法としては、carrageenin誘発足浮腫(ラット)に対する抑制効果と鎮痛作用としては圧刺激法(Randall-Selitto法)とBenzoquinone法とをもちい効力検定を行ない、さらにLD₅₀から急性毒性を測定して評価した。

その結果、抗炎症作用はほとんどすべての化合物でみられaminopyrineよりも強力であつた。また鎮痛作用はVIIIが最も強くあらわれて、これに対し急性毒性はI, II, V, VIは強いがVIIIは比較的弱いことが判明した。

以上の点よりVIIIについてさらに検討を試みた。



VIII

2. 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-C]pyridine HCl (Ⅷ) の薬理作用

化合物(Ⅷ)についてさらに詳細に種々の方法を用いて鎮痛作用を測定し、従来の鎮痛薬との比較を試みた。

その結果、熱板法でも電気刺激法においても、効力が認められ、aminopyrineと同程度の効力であつた。また抗炎症作用についてはdextran浮腫、フォルマリン浮腫、bradykinin浮腫、serotonin浮腫でも有効であり、また血管透過性の抑制効果も認められたが、連用によるtoleranceはなく、morphine類似の作用は認められなかつた。

3. Ⅷの中樞神経系に対する作用

鎮痛作用以外の中樞作用として自発運動および電撃けいれんの抑制作用は認められるが弱く、またthiopental睡眠時間の延長もない。さらにラットで身体依存性も認められなかつた。

4. Ⅷの循環系に対する作用

呼吸、循環系に対する影響として心拍の増加がみられたが、自律神経系を介するものではないことが明らかになつた。

本論文は従来は抗炎症、鎮痛作用の知られていない変つた構造のtetrahydrothienopyridine系に強い抗炎症性鎮痛作用を有することを確認し、有意義な知見を得ており、学位を授与するに充分値するものと認める。